

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 73

SUR LA RECHERCHE
DE L'ACIDE PICRIQUE
ET DE SES DÉRIVÉS
DANS
L'ICTÈRE SIMULÉ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Juillet 1918

PAR

F. ROZIER

Né, le 8 février 1872, à Saint-Paul-Trois-Châteaux (Drôme).

Pharmacien de 1^{re} classe,

Ex-pharmacien adjoint des Hôpitaux,

Chimiste expert près les Tribunaux,

Pharmacien-major de l'Armée Territoriale.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1918

SUR LA RECHERCHE
DE L'ACIDE PICRIQUE
ET DE SES DÉRIVÉS
DANS
L'ICTÈRE SIMULÉ

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
ROQUE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, LEPINE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales	FABRE
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Physique médicale	LEPINE (J.)
Chimie biologique	POLLOSSON (A.)
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MOREAU
Anatomie générale et Histologie	GUIART
Physiologie	TESTUT
Pathologie interne	X...
Pathologie et Thérapeutiques générales	MORAT
Anatomie pathologique	COLLET
Médecine opératoire	X...
Médecine expérimentale et comparée	PAVIOT
Médecine légale	POLLOSSON (M.)
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN
Pharmacologie	LESIEUR
	PTC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires	ROCHET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrége
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIÉRY
LAROYENNE	THEVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	BONNAMOUR, chargé des fonctions.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, *Président*; FLORENCE, *Assesseur*;
MM. MOREAU, *Professeur*, et BARRAL, *Agrégé*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 73

SUR LA RECHERCHE
DE L'ACIDE PICRIQUE
ET DE SES DÉRIVÉS
DANS
L'ICTÈRE SIMULÉ

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Juillet 1918

PAR

F. ROZIER

Né, le 8 février 1872, à Saint-Paul-Trois-Châteaux (Drôme).

Pharmacien de 1^{re} classe,

Ex-pharmacien adjoint des Hôpitaux,

Chimiste expert près les Tribunaux,

Pharmacien-major de l'Armée Territoriale.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juillet 1918

A CEUX QUI ME SONT CHERS

MEIS ET AMICIS

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique et de toxicologie.

A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BARRAL

Chargé des Cours.

AVANT-PROPOS

Ce n'est pas sans quelque appréhension que nous avons entrepris ce modeste travail; déjà vingt ans se sont écoulés depuis que nous avons quitté la Faculté, et il est bien certain que nous n'aurions jamais songé à notre âge à acquérir un nouveau titre universitaire si les circonstances ne nous y avaient amené.

L'accueil bienveillant, paternel, pourrions-nous dire, que nous avons trouvé auprès de M. le professeur agrégé BARRAL, a suffi à nous enlever toute hésitation. Notre Maître a bien voulu assumer la tâche de nous guider dans nos recherches, nous éclairer de sa grande expérience. Nous ne saurions trop lui en être reconnaissant.

Au cours de notre étude et de notre service, nous avons eu à consulter quelquefois M. le professeur MOREL, nous n'avons qu'à nous louer de son aménité et de ses conseils éclairés. Il nous a fait de plus l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse; nous l'en remercions bien cordialement.

Nous remercions aussi MM. les Professeurs FLORENCE et MOREAU dont nous avons suivi autrefois avec un vif intérêt les cours de Matière médicale et de Toxicologie, et que nous sommes heureux de retrouver aujourd'hui dans notre jury.

Un mot encore de gratitude à notre ancien et excellent maître, M. PORTERET, pharmacien—chef de l'Hôtel-Dieu, qui a très obligeamment mis à notre disposition la bibliothèque des pharmaciens adjoints ; à notre ami BOST, véritable instigateur de ce travail, et enfin, à nos divers médecins—chefs, MM. BAURAND, LÉPINE, MATHIEU, avec qui nous avons eu les relations les plus amicales et qui ont toujours facilité notre tâche dans toute la mesure compatible avec les nécessités du service.

A tous, Maîtres et amis, nous adressons ici un public témoignage de reconnaissance et de vive sympathie en les priant d'accepter l'hommage de notre thèse.

SUR LA RECHERCHE
DE L'ACIDE PICRIQUE
ET DE SES DÉRIVÉS
DANS
L'ICTÈRE SIMULÉ

INTRODUCTION

Le sujet qui fait l'objet de notre étude est, peut-on dire, né de la guerre. Certes, il y a eu de tout temps des simulateurs dans l'armée ; les communications de Pievnitzky à Odessa, en 1909 ; d'Isnard à Bel-Abbès, en 1913, établissent, en particulier, qu'antérieurement aux événements actuels, le genre de simulation qui nous occupe était connu des troupes du Sud de la Russie et des troupes d'Afrique. Mais ce qui n'était, en temps de paix, qu'une peccadille, un truc de « tire au flanc », passible seulement de quelques jours de salle de police, devenait, en temps de guerre, une faute grave, une sorte de désertion, justiciable du Conseil de guerre et pouvant entraîner une sévère condamnation, d'où la nécessité pour l'expert de faire la preuve du délit d'une façon irréfutable.

De tous les trucs mis en pratique par les simulateurs, trucs dont on pourrait établir toute une gamme de fréquence et de gravité, la provocation d'un ictère par ingestion d'acide picrique a été certainement un des plus fréquents : M. le professeur Barral, chef du laboratoire d'expertises chimiques à l'Hôpital militaire Desgenettes, en a rencontré à lui seul une quinzaine en deux mois, mai et juin 1915, et une quarantaine jusqu'à fin 1917. Dans un laboratoire d'armée, MM. Brulé, Javillier et Boeckeroot, ont trouvé dix ictères d'origine picrique sur cent dix-sept ictériques examinés.

Comment expliquer la prédilection pour ce genre de simulation ? Nous pensons qu'elle est due à la facilité de se procurer l'agent simulateur, au peu de gravité des troubles qui résultent de son usage, et peut-être aussi, à l'assurance qu'avaient au début les simulateurs que leur supercherie ne pouvait être facilement découverte, encore moins démontrée. C'est qu'en effet peu de questions ont été aussi controversées ; en quelques mois de nombreuses publications, souvent peu en accord, ont été faites à ce sujet : un procédé officiel de recherche a dû être rapporté peu après son apparition. N'a-t-on pas vu aussi un auteur¹ avancer que les urines picriques et les urines ictériques vraies ne pouvaient être que difficilement distinguées : « la plupart des réactions indiquées pour la recherche de l'acide picrique étant particulièrement belles avec les urines à pigments biliaires ». Cette

¹ M^{lle} Wahl, *Presse médicale*, n° 36, p. 289, 1915.

affirmation n'est pas exacte, et, quand elle le serait, rien de plus facile que d'éliminer au préalable les pigments biliaires sans toucher aux dérivés picriques.

D'autre part, l'idée préconçue de retrouver dans l'urine l'acide picrique en nature a beaucoup contribué à jeter le trouble dans les esprits.

Si un doute a pu exister au début, au milieu de tant d'avis différents, on peut dire aujourd'hui qu'il n'en reste plus rien ; la question a été clarifiée, le problème est résolu ; l'expert-chimiste en présence d'un ictère simulé peut affirmer le délit sans la moindre réticence et en faire la preuve.

ACIDE PICRIQUE

SES PROPRIÉTÉS PRINCIPALES, SA TRANSFORMATION
DANS L'ORGANISME

L'acide picrique se présente en poudre ou mieux petits cristaux, prismes orthorhombiques, de couleur jaune clair, inodores, très amers, fusibles à 122 degrés, solubles dans 80 parties d'eau à 20 degrés, plus solubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

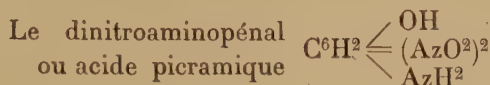
Chauffé brusquement, il détonne avec violence.

Avec le cyanure de potassium, il donne l'isopurpurate de potasse ; de couleur rouge intense. Il précipite l'albumine.

Doué d'un pouvoir tinctorial très puissant (1 milligramme colore 1 litre d'eau), il est utilisé pour la teinture en jaune. C'est cette propriété qui l'a fait employer pour simuler l'ictère. Nous verrons plus loin son rôle physiologique et n'étudierons ici que le côté purement chimique.

L'acide picrique ou trinitrophénol $C^6H^2(AzO^2)^3OH$ peut sous l'influence des réducteurs perdre successive-

ment 1, 2, 3 groupements AzO^2 remplacés par 1, 2, 3 AzH^2 et donner :



Ce sont surtout ces dérivés et plus spécialement le premier terme de réduction, c'est-à-dire le *dinitroaminophénol* ou *acide picramique* que l'on trouve dans les urines des simulateurs.

La plupart des auteurs s'accordent même à dire qu'on n'y trouve que ce dernier, à l'exclusion de l'acide picrique.

MM. Barral et Grimbert sont d'accord sur ce point, le fait mérite d'être signalé, ces deux auteurs ayant par ailleurs quelques divergences de vues.

C'est donc l'acide picramique qu'il s'agit de bien connaître d'abord, d'isoler et de caractériser ensuite.

ÉTUDE DE L'ACIDE PICRAMIQUE

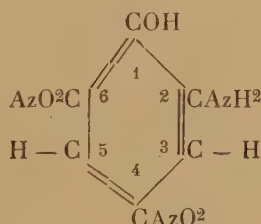
Le dinitroaminophénol a été obtenu à l'état impur par Woelher en réduisant l'acide picrique par le sulfate ferreux, en présence de terre alcaline, il l'a appelé acide nitrohématique. A. Girard l'a préparé à l'aide du sulfhydrate d'ammoniaque et l'a appelé acide picramique. Pugh a reconnu l'identité de ces deux corps.

Il se produit également à l'aide des chlorures, ferreux, stanneux, du zinc, du ferrocyanure de potassium, d'une solution alcaline de glucose, des sulfures alcalins, etc.

Préparation. — Le procédé classique de préparation consiste à traiter une solution d'acide picrique dans l'alcool froid par un excès de sulfhydrate d'ammoniaque, à évaporer au bain-marie, à reprendre par l'eau bouillante et à décomposer enfin le picramate d'ammoniaque par l'acide nitrique. Disons en passant, qu'il est préférable d'employer pour cette décomposition l'acide acétique, car l'acide azotique risque d'oxyder en partie l'acide picramique et de reconstituer par conséquent l'acide picrique.

En 1904, A. Frébault et Jaloy ont publié une intéressante étude de l'acide picramique, leur procédé de préparation consiste à traiter une solution aqueuse ou alcoolique et chaude d'acide picrique par la poudre de zinc en présence d'un excès d'ammoniaque, le picramate formé est décomposé par l'acide acétique, évaporé, le résidu est repris par l'eau bouillante et le liquide filtré abandonné à la cristallisation.

L'identité du produit obtenu a été établie par sa forme cristalline, son point de fusion et ses réactions. En le traitant par le chlorure cuivreux en solution chlorhydrique, ces auteurs ont obtenu le dinitro 4, 6, chloro 2, phénol, ce qui indique bien la position du groupement Az H² par rapport à l'oxydrite. Sa formule de constitution est donc représentée par le schéma suivant :



Propriétés. — L'acide picramique se présente en aiguilles rouge grenat très brillantes, formées de prismes rhombiques, terminées en biseau, fusibles à 165 degrés; chauffé brusquement, il brûle avec vivacité; il est très soluble dans l'alcool, l'éther, presque insoluble dans l'eau, l'addition d'un alcali facilite la dissolution. Les solutions, d'un rouge groseille, virent au jaune par les acides forts. Les oxydants éner-

giques, l'acide azotique, le permanganate de potasse, le transforment en acide picrique. Cette transformation se fait aussi par fixation d'oxygène sous des influences encore mal connues, la lumière facilite cette oxydation (Barral).

Les picramates alcalins sont très solubles dans l'eau, mais insolubles dans les dissolvants organiques.

En présence d'un excès d'alcali, les solutions de picramate s'altèrent peu à peu. Ce fait se constate dans les urines picramiques où la fermentation ammoniacale est d'abord retardée à la faveur de l'acide picramique, mais lorsque la réaction est devenue alcaline, l'urine vire au jaune sale, brun, et l'acide picramique disparaît sans formation d'acide picrique.

RÉACTIONS DIFFÉRENTIELLES DES DEUX ACIDES

ET RÉACTIONS COMMUNES

a) Réactions différentielles.

Acide picrique.

Précipite l'albumine.

Chauffé avec le cyanure de potassium, donne une coloration rouge sang disopurpure.

Avec le réactif de Guillaumin au sulfate de cuivre ammoniacal : précipité de picrate de cuivre en fines aiguilles, pareilles à celles de glucosazone.

Par le nitrate d'argent, les solutions de picrates ne donnent pas de précipité.

Colore la laine et la soie en jaunésérin sans mordant et cette teinte résiste aux lavages.

Pas de diazoréaction.

Acide picramique.

Ne précipite ni l'albumine, ni les albumoses, ni les peptones.

Ne donne rien.

Pas de précipité.

Les solutions de picramates, en l'absence de sels ammoniacaux, donnent un précipité de picramate d'argent soluble dans l'ammoniaque.

Colore la laine et la soie en rouge safrané et cette teinte résiste aux lavages.

Diazoréaction.

Le groupe AzH^2 de l'aminophénol donne avec l'acide nitreux un diazoïque incolore qui traité par une solution ammoniacale récente de naphthol β donne naissance à un azoïque soluble dans l'éther qu'il colore en violet.

b) **Réactions communes.**

Réaction au sulfate ferreux en solution tartrique.

Réactif de Rupeau, rapporté et modifié par Le Mithouard :

Sulfate ferreux,	2 gr.
Acide tartrique.	10 —
Eau distillée, Q. S.	100 cc.

Les solutions d'acide picrique ou d'acide picramique ou le mélange des deux donnent avec ce réactif en présence d'un excès d'ammoniaque, une coloration rouge qui s'observe en opérant comme suit : à 1 centimètre cube de solution, on ajoute un demi centimètre cube d'ammoniaque, puis avec un tube effilé, on introduit doucement au fond du tube à essai 1 centimètre cube du réactif, il se forme aussitôt au niveau de séparation des liquides un anneau rouge cerise, résultant non pas seulement de la réduction de l'acide picrique en acide picramique, mais d'une réduction plus avancée, jusqu'au terme diaminonitrophénol. Cet anneau représente donc la somme des composés picriques ou somme pico-picramique, c'est du diaminonitrophénolate d'ammoniaque, sa couleur rouge varie d'intensité, suivant la richesse en composés picriques, elle apparaît en rose fugace avec une solution à 1/1.000.000^e, soit 1 milligramme par litre.

La réaction au bleu de méthylène, que nous trouvons signalée pour la première fois, pour l'acide picrique, par Swoboda en 1908, est aussi commune à l'acide picrique et à son dérivé. Elle a été moins pratiquée, parce que peu sensible en tant que réaction de *précipitation*, comme nous la voyons donnée par

quelques auteurs. Le précipité violacé cesse en effet d'être apparent avec une solution à $1/20.000^e$. Transformée par notre mode opératoire en réaction de coloration, sa sensibilité s'étend à $1/500.000^e$; elle a fait de notre part l'objet d'une publication¹, où nous l'érigons en véritable procédé simple et rapide de « dépistage ». Nous l'exposerons plus loin dans l'examen direct des urines.

Dans une brochure officielle², nous lisons : « Le bleu de méthylène en présence de l'acide picrique donne naissance à un précipité *vert*; cette réaction a été proposée par plusieurs auteurs pour déceler l'acide picrique. Elle ne présente pas de réelle sensibilité, ni même de spécificité ».

Nous ferons remarquer que le précipité est *violet* et non *vert*, ce précipité violet est soluble en vert dans le chloroforme. Une goutte de solution chloroformique verte évaporée sur une lamelle de verre, laisse un dépôt violet, qui, examiné au microscope, se présente sous forme de petits amas, de pommes épineuses, sans aspect cristallin ayant un peu l'allure de l'urate d'ammoniaque, mais à coloration nettement violette. Il est de plus regrettable qu'en avançant que la réaction ne présente pas de spécificité, l'auteur ne dise pas en même temps dans quel cas elle se produit.

¹ *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, avril-mai 1917.

² Guerbet, voir *Index bibliographique*.

ACTION DE L'ACIDE PICRIQUE SUR L'ORGANISME

L'homme qui veut simuler l'ictère absorbe généralement l'acide picrique sous forme de cachet ou simplement roulé dans une feuille de papier à cigarette, pour éviter l'amertume et la coloration jaune intense de la bouche; un simulateur a avoué avoir absorbé de la pommade picriquée dans du pain (Pecker). Quel que soit le mode d'absorption, à la dose de 30 à 50 centigrammes, répétée deux ou trois fois à quelques jours d'intervalle, l'acide picrique produit une coloration jaune des téguments et des conjonctives sensiblement pareille à celle observée dans les cas d'ictère vrai. Cette jaunisse apparaît d'ordinaire au bout de vingt-quatre heures, elle varie d'intensité suivant les quantités absorbées et aussi, pour une même dose, suivant les individus.

Pour la plupart des auteurs, l'ictère provoqué serait un « faux ictère », différent de l'ictère vrai par altération organique ou fonctionnelle du foie ou des voies biliaires, la coloration jaune des téguments

serait particulière et due aux propriétés tinctoriales de l'acide picrique et surtout de son dérivé, l'acide picramique. Les urines ne renfermeraient ni pigments biliaires, ni urobiline, certains auteurs éliminent même dans la recherche des ictères picriques les cas où les urines sont reconnues biliaires. Le diagnostic différentiel serait « même sans le secours du laboratoire, assez aisé », d'après Lévy (*Réunion médicale de la quatrième armée*, 16 juillet 1915, *Presse médicale*, 29 juillet 1915).

Nous pensons, au contraire, que le diagnostic est difficile, pour ne pas dire impossible, sans le secours du laboratoire et qu'un œil, si exercé soit-il, risque fort de s'y tromper : on a vu des soldats promener leur ictère provoqué d'hôpital en hôpital pendant plus de huit mois. Les deux exemples suivants permettent d'avancer que bien des cas de simulation ont pu passer inaperçus quand l'aide du chimiste a été négligé. Ce sont là les deux cas que nous avons connus et qui nous ont permis, le premier surtout, de faire ce travail.

Premier cas. — « B..., après avoir été évacué du front pour fièvre typhoïde, séjourné dans un dépôt de convalescents, part en convalescence, rejoint son dépôt. Peu après, il entre à l'H. C. X pour ictère catarrhal.

« La recherche de l'acide picrique n'est pas demandée au cours du traitement.

« Le 18 juillet 1916, il est envoyé en convalescence de quarante-cinq jours, rejoint son dépôt le

2 septembre et, le 3 septembre, il entre à nouveau à l'H. C. X. pour ictère catarrhal (diagnostic du billet d'hôpital). A son entrée, il présente une teinte ictérique des téguments et des muqueuses, se plaint de douleurs hépatiques et de diarrhée (4 à 5 selles par jour).

« L'examen objectif est négatif, le foie a ses dimensions normales, la vésicule biliaire n'est pas perceptible, ces deux organes ne semblent pas douloureux à la palpation. »

Le 5 septembre, ses urines sont soumises à notre analyse, la recherche des pigments biliaires est négative, celle de l'acide picramique positive.

Quelques jours après, devant la preuve qui lui en est faite, le malade avoue avoir absorbé de l'acide picrique en rejoignant son dépôt et le jour même de son entrée à l'hôpital.

On peut donc supposer que le diagnostic posé pour la deuxième entrée à l'hôpital étant erroné, le même diagnostic pour la première entrée pouvait l'être aussi, et que le malade encouragé par son premier résultat n'avait pas perdu de temps pour se mettre dans la même situation. Mais ce n'est là qu'une supposition, l'exemple qui suit ne laisse aucun doute.

Deuxième cas. — « C..., évacué le 26 février 1917 de son corps sur l'ambulance, le 8 mars admis à l'hôpital à Salonique, il en sortait le 10 mars avec le diagnostic : Paludisme et ictère, maladie contractée aux armées. Proposé pour un congé de convalescence d'un mois, après deux mois passés au camp de Salo-

nique, il fut envoyé en France avec un mois de convalescence et un mois de permission ; à la fin de sa permission, il fut admis à l'hôpital civil de V... pour paludisme et évacué le 24 octobre, sur l'H. C. X., à Lyon.

« Le 26 octobre, l'analyse de ses urines prouve qu'il a absorbé de l'acide picrique. »

Au cours de ses aveux ultérieurs, il nous a déclaré avoir acheté pour 2 francs, une boîte contenant une dizaine de boulettes d'une poudre jaune, à un loustic de la Légion étrangère qui lui a dit : « Quand tu voudras te mettre sur le flanc, c'est pas malin, t'auras qu'à prendre deux ou trois de ces boulettes, t'auras la jaunisse et tous les majors n'y verront que du bleu. » Confiant dans la parole de son vendeur, il a, de ses propres aveux, déjà absorbé de ces boulettes en Orient ; son urine a été examinée, dit-il, plusieurs fois, pour recherche de la quinine et sa supercherie n'a pas été découverte. Enhardi par ce succès, il n'hésite pas à la fin de sa convalescence à corser sa maladie par la même pratique ; cette fois, moins heureux, il est dépisté deux jours après et puni en conséquence.

Ces deux exemples suffisent, à notre avis, pour démontrer l'utilité de la recherche des composés picriques dans tout ictère bien ou mal caractérisé.

D'après Brulé, Javillier et Boeckeroot, les ictères picriques seraient des ictères vrais par lésion du foie, l'acide picrique étant un toxique de la cellule hépatique au même titre que le chloroforme, le phosphore.

Si la lésion de la cellule hépatique provoquée par l'acide picrique vient à être renouvelée et même accentuée par l'augmentation de la dose ingérée, on observe un « ictère complet », avec rétention simultanée des pigments et des sels biliaires. Ces mêmes auteurs se sont assurés que l'ictère ainsi provoqué n'avait aucun des caractères des ictères hémolytiques, décrits par l'un d'eux (Widal, Abrami, et Brulé, *Presse Médicale*, 19 octobre 1907).

Il ne nous appartient pas de trancher la question de savoir si l'ictère provoqué est un « faux ictère » ou un « ictère vrai ».

Ce qui est certain, c'est que la règle générale est : absence de pigments biliaires dans les ictères picriques.

C'est, en somme, ce qu'on observe dans tous les ictères peu intenses qu'elle qu'en soit la cause, ictères dits « acholuriques » et à la période de déclin des ictères catarrhaux.

CARACTÈRES DES URINES PICRAMIQUES

Quel que soit le degré d'intensité de jaunisse provoquée par l'absorption d'acide picrique, intensité qui varie, nous l'avons dit, avec la dose ingérée et, pour une même dose, avec la résistance individuelle. l'urine, quelques heures après l'ingestion, présente des caractères organoleptiques à peu près invariables : si la dose ingérée est un peu forte, on constate de l'anurie avec émission d'une très petite quantité d'urine très dense, de couleur rouge noir, brun malaga (il a été noté une densité de 1.065 et un volume de 250 centimètres cubes en vingt-quatre heures). Puis la quantité d'urine augmentant, sa couleur varie du brun acajou au rouge grenadine.

L'aspect général est plutôt celui des urines sanguinolentes ou des urines riches en urobiline que celui des urines ictériques vraies ; elles n'ont pas la teinte orangé verdâtre de ces dernières, à moins que par exception elles renferment en même temps des éléments de la bile, car si la règle générale est bien l'absence de pigments biliaires, il y a ici, comme dans toute règle, de rares exceptions.

Malméjac a trouvé des pigments biliaires dans une urine picrique, Grélot dans deux urines, Barral une seule fois sur trente-cinq cas, et encore était-ce dans un cas pathologique grave survenu chez un ouvrier travaillant à la mélinite.

En même temps que les urines sont ainsi fortement colorées, les selles sont fréquentes, diarrhéiques, noirâtres bien différentes, par conséquent, des selles gris mastic des ictériques vrais. Cette diarrhée ne s'observe que pour des doses relativement fortes 1 gr. 50 à 2 grammes et elle ne dure que quelques jours.

La couleur rouge grenadine des urines est bien caractéristique.

Dans une communication à la Société médico-chirurgicale de Lyon, G. Mouriquand cite quatre cas d'ictère picrique où le diagnostic a pu être fait sur ce seul aspect des urines. Il fait observer que cette teinte grenadine de l'urine existe dans d'autres intoxications ; il l'a décrite lui-même, avec M. Weill, dans l'intoxication par la santonine ; on l'a signalée aussi après l'ingestion de pyramidon, mais dans ces cas l'ictère n'existe pas. D'où cette conclusion qu'une jaunisse avec urine grenadine peut-être tenue comme étant d'origine picrique.

Cela est parfaitement exact, mais il ne faudrait pas en déduire qu'une jaunisse sans urine grenadine n'a pas la même origine. Il ne faut pas oublier, en effet, que cette teinte si caractéristique n'existe que dans les premiers jours qui suivent l'ingestion et seulement pour des doses relativement fortes. Si le simu-

lateur a soin d'entretenir un léger ictère par de petites doses répétées de loin en loin, l'aspect de l'urine peut demeurer normal, ou légèrement plus foncé pendant un jour ou deux seulement.

Huit à dix jours après l'ingestion d'une forte dose, la couleur de l'urine devient rouge orangé, puis jaune, presque normale. Dès ce moment, rien de particulier n'attire l'attention, et si le médecin envoie l'urine à l'analyse sans indication spéciale, il ne viendra pas à l'idée du pharmacien de faire la recherche des dérivés picriques, recherche qui peut cependant être encore faite avec succès.

L'hypercoloration de l'urine des premiers jours est due à la présence de picramates formés par suite de la réduction de l'acide picrique à l'état d'acide picramique.

L'acide picrique rencontre, en effet, dans l'économie des substances réductrices telles que : l'hémoglobine du sang, la créatine du muscle et surtout le glycogène du foie capables d'opérer cette réduction, puis des bases telles que soude, chaux, magnésie pour la formation des picramates. On peut admettre encore, étant donné les modes classiques de préparation de l'acide picramique, que cette réduction s'opère aussi dans l'intestin à la faveur des gaz hydrogène et hydrogène sulfuré rencontrés dans cet organe.

Nous avons essayé de nous rendre compte du rôle que pouvait jouer l'urée; les dosages effectués pendant dix jours consécutifs dans l'urine d'un simulateur nous ont montré une décroissance régulière de cet élément dans la première période tant que l'urine

était fortement colorée, puis quand l'urine est devenue orangé et enfin, jaune, la quantité d'urée s'est élevée progressivement :

<i>Urine rouge orangé.</i>		<i>Urine passant de l'orangé au jaune.</i>	
Dates	Urée par litre	Dates	Urée par litre
—	—	—	—
	gr.		gr.
12 septembre	23,45	17 septembre	14,30
13 —	21,50	18 —	16,30
14 —	18,25	19 —	16,95
15 —	15,60	20 —	18,25
16 —	13,05	21 —	20,25

La découverte de ce cas de simulation datait du 6 septembre, et de l'aveu de l'intéressé, la dernière ingestion d'acide picrique remontait au 3 septembre. Il ne nous a pas été possible de noter le volume des urines par vingt-quatre heures : dans les premiers jours le malade allant fréquemment à la selle en perdait une partie ; il urinait, disait-il, très peu et il est probable aussi qu'il s'appliquait à nous en donner le moins possible de crainte d'être dépisté. Nous n'avons donc pas pu tirer une conclusion des variations de l'urée par rapport à la quantité plus ou moins grande d'acide picramique éliminé.

La réduction de l'acide picrique se fait aussi partiellement et lentement, *in vitro*, quand on ajoute de l'acide picrique à de l'urine normale ; mais cette réduction ne s'opère qu'au bout de quelques jours (six à huit jours au moins) quand la réaction acide de l'urine normale devient neutre ou légèrement alcaline ; on voit l'urine se colorer progressivement, puis la

fermentation ammoniacale s'accroissant, l'urine se trouble, brunit et l'acide picramique formé est détruit. Les bactéries interviennent dans cette réduction ; si on ajoute de l'acide picrique à une urine normale mais déjà envahie par la flore microbienne habituelle, cette urine vire rapidement au rouge picramique, en un jour elle prend à peu près la même teinte que l'urine additionnée six à huit jours avant.

Les urines picramiques par suite d'*ingestion* sont, contrairement à celles devenues picramiques par *addition*, très acides et se conservent longtemps sans subir la fermentation ammoniacale. Ce fait est très important, car il ne faut pas perdre de vue que la question à résoudre n'est pas : L'urine contient-elle de l'acide picrique ou son dérivé ? mais bien : L'urine provient-elle d'un sujet ayant absorbé de l'acide picrique ?

La présence de l'acide picramique dans l'urine ne constitue la preuve irréfutable de l'*ingestion* d'acide picrique qu'autant qu'on opère sur une urine franchement acide. Si l'urine est neutre ou alcaline, l'acide picramique trouvé peut très bien résulter d'une réduction *in vitro* d'acide picrique *ajouté* à cette urine. A plus forte raison si on trouvait de l'acide picrique *seul* sans acide picramique, on pourrait affirmer qu'il a été *ajouté* et non *ingéré*.

Il est évident que le malade n'a pas intérêt à faire cette addition, car il s'agit ici d'une question de cause à effet et non d'effet à cause, comme dans la simulation d'albuminurie, par exemple, où la présence dans l'urine d'ovo-albumine prise pour de l'albumine vraie

peut dérouter le médecin. Si donc par hasard le cas se présentait, on ne pourrait l'attribuer qu'à la malveillance et rien ne serait plus facile que d'en faire la preuve en prélevant l'urine à l'émission; mais il ne nous a pas moins paru intéressant de le signaler.

EXAMEN RAPIDE ET DIRECT DES URINES SUSPECTES

La couleur rouge des urines picramiques vire au jaune par les acides ; on observe ce changement de teinte en opérant par superposition dans un verre conique comme pour la recherche de l'albumine.

Le chlorure de baryum donne un précipité orangé ; le sous-acétate de plomb, un précipité couleur chair ou saumon. Ces deux réactions, indiquées par M. Barral, ont soulevé quelque critique. Il est exact que les urines biliaires ou celles à urobiline donnent des précipités à peu près semblables, cependant, le précipité au chlorure de baryum a, dans le cas de bile, un aspect verdâtre bien caractéristique pour un œil exercé. Le précipité saumon obtenu avec le sous-acétate de plomb ressemble mieux à celui obtenu avec les urines riches en urobiline et peut prêter à confusion. Mais ce sont là des réactions de probabilité qui ont, quoiqu'on en ait dit, leur valeur, et il n'a jamais été dans la pensée de l'auteur de les donner comme spécifiques et suffisantes pour affirmer la culpabilité. De plus, on

peut toujours s'assurer au préalable de l'absence des éléments de la bile et les éliminer s'il y en a.

Réaction de Le Mithouard. — A 1 centimètre cube d'urine, on ajoute un demi-centimètre cube d'ammoniacque, puis, avec une pipette, on fait arriver doucement au fond du tube à essai 1 centimètre cube de réactif au sulfate ferreux; il se produit au niveau de séparation un anneau rosé ou rouge cerise suivant la teneur en dérivés picriques; si l'urine est très colorée il est bon de la diluer ou de la déféquer au préalable.

Diazoréaction de Derrien (modifiée). A 10 centimètres cubes d'urine, on ajoute 1 centimètre cube d'acide sulfurique à 1/10°, puis 1 centimètre cube de solution de nitrite de soude à 0 gr. 50 pour 100, on mélange en refroidissant sous un filet d'eau et on laisse en contact dix minutes à l'obscurité. Au bout de ce temps, on verse peu à peu ce mélange, toujours à froid, dans 2 centimètres cubes de solution ammoniacale récente de naphthol β (0 gr. 50 de naphthol pour 100); on laisse au repos cinq minutes à l'obscurité, puis on ajoute 3 à 5 centimètres cubes d'éther et on agite légèrement. L'éther se sépare coloré en violet en présence de traces d'acide picramique. C'est la réaction la plus sensible; elle se perçoit encore avec une solution à 1/20.000.000^e mais précisément à cause de cette extrême sensibilité, il est prudent de s'en méfier. Le fait de l'obtenir positive ne saurait faire conclure à l'ingestion volontaire d'acide picrique en vue de provoquer l'ictère. Cette réaction est en effet mise en pratique pour déceler les

commencements d'intoxication chez les ouvriers des poudreries par suite d'absorption bien involontaire de vapeurs ou de poussières de nitrophénols.

Réaction au bleu de méthylène. — A 3 ou 4 centimètres cubes d'urine ajouter 1 goutte de bleu de méthylène à 0 gr. 50 pour 100, il se produit une coloration plus ou moins verte, *qui ne signifie encore rien*, ou même, le mélange reste bleu; ajouter 1 centimètre cube de chloroforme et agiter légèrement, ce dernier se sépare coloré en *vert* si l'urine contient de l'acide picrique ou son dérivé.

Toutes les urines un peu pigmentées donnent bien une coloration verte par le bleu de méthylène; malgré cela, le chloroforme se sépare coloré en bleu en l'absence de composés picriques, tandis qu'en leur présence, à l'état de traces, il se sépare coloré en *vert*, alors même que le mélange urine et bleu de méthylène *était resté bleu*.

Toutefois, dans les cas d'urines biliaires ou d'urines dites hémaphéiques, riches en urobiline, le chloroforme peut être légèrement coloré en vert sale; on éliminera toute cause d'erreur en déféquant au préalable l'urine par quantité suffisante ($1/10^e$ de son volume suffit généralement) d'acétate neutre de plomb à un tiers (solution de Courtonne); on filtre, pigments biliaires, urobiline et chromogènes sont ainsi éliminés, on opère ensuite comme il est dit plus haut. Si le chloroforme se sépare encore vert, on peut être certain de la présence des acides picrique ou picramique. La faible combinaison produite par le bleu de méthylène avec

des traces de ces acides passerait inaperçue sans l'addition du chloroforme, puisque la dilution atteignant $1/20.000^e$, non seulement il n'y a pas de précipité violet mais pas même de réaction visible *a priori*. Elle est mise en évidence par le chloroforme.

En résumé, et nous insistons là-dessus, la réaction au bleu de méthylène pour l'acide picrique et son dérivé n'est pas constituée par la production d'une coloration verte avec l'urine, mais bien par la *coloration verte du chloroforme*.

Il est évident que, dans un essai direct sur l'urine, il ne faut pas mettre un excès de bleu qui en se dissolvant dans le chloroforme, masquerait la réaction; la quantité d'acide picramique dans l'urine étant faible, il faut une quantité proportionnée de réactif juste nécessaire à la combinaison ou en très léger excès, de façon que le mélange soit légèrement bleu.

La réaction est ainsi beaucoup plus sensible, elle se perçoit encore nettement avec une solution à $1/500.000^e$, soit 2 milligrammes par litre. Faite après défécation, nous la considérons comme spécifique des urines picriques : essayée sur un très grand nombre d'urines diversement colorées et sur des urines de malades ayant absorbé des médicaments tels que rhubarbe, séné, salol, pyramidon, susceptibles d'influer sur la couleur normale, elle a toujours été négative en l'absence des dérivés picriques, et positive en leur présence.

Elle constitue, à notre avis, un véritable procédé simple et rapide de recherche à la fois de la bile, de l'urobiline et des dérivés picriques.

En effet, la réaction étant positive, il suffira de procéder par élimination de la façon suivante :

1° On traite l'urine par un tiers de son volume de solution chlorure de baryum à 10 pour 100; on filtre; les pigments biliaires sont éliminés. On ajoute 1 goutte de solution de bleu de méthylène et 1 centimètre cube de chloroforme.

a) Il n'y a plus de coloration verte, on en conclut que la coloration obtenue avant était due aux pigments biliaires;

b) Il y a encore une coloration verte, elle peut être due à l'urobiline ou aux dérivés picriques.

2° On traite alors l'urine par un dixième de son volume de solution de Courtonne. On filtre et refait la réaction.

a) Elle est négative, la coloration était due à l'urobiline;

b) Elle est positive, la coloration ne peut plus être attribuée qu'à l'acide picrique ou à son dérivé.

Les matières indoxyliques et scatoxyliques ne donnent pas de coloration verte par l'addition de bleu de méthylène.

La même réaction, inversée, permet de faire, avec une grande précision, la recherche du bleu de méthylène dans l'urine dans l'expérience de la perméabilité rénale.

Lorsque, dans un examen rapide fait comme nous venons de l'indiquer, les diverses réactions ont été positives, l'expert peut avoir la certitude qu'il est

en présence d'un cas de simulation, il lui reste à en faire la preuve; pour cela, il faut isoler le corps du délit et l'identifier ensuite par ses réactions spécifiques.

A propos du procédé au *bleu de méthylène*, M. le pharmacien-principal Rothéa a bien voulu attirer notre attention sur une autre réaction ou même réactif proposée par Russo pour remplacer la diazoréaction d'Erlieh dans le diagnostic de la fièvre typhoïde. Voici en quoi elle consiste : « Dans un tube à essai contenant 4 à 5 centimètres cubes d'urine à examiner, on ajoute IV gouttes d'une solution aqueuse de bleu de méthylène à 1 pour 1.000, on agite légèrement et aussitôt on voit le liquide se colorer uniformément. Si la coloration ainsi obtenue est vert de menthe ou vert émeraude, c'est que la réaction est positive. Il convient, au contraire, de ne pas attacher une grande valeur à la coloration vert clair ou vert bleuâtre, la première s'observant souvent à la période où les malades s'acheminent vers la guérison et la seconde dans les cas de constipation habituelle lorsque l'urine renferme une grande proportion d'indican. »

Selon l'auteur, « la réaction serait négative dans différents états morbides, tels que : scarlatine, varicelle, influenza, bronchite aiguë ou chronique, gastro-entérites fébriles, appendicite, néphrite, rhumatisme articulaire, affections mitrales, neurasthénie et *fièvre paludéenne*. »

La diminution progressive de la coloration verte serait d'un bon augure et indiquerait l'acheminement vers la guérison. »

Nous accordons volontiers à la réaction cette valeur dans le pronostic, mais non la spécificité que lui attribue l'auteur dans le diagnostic. Nous l'avons, en effet, trouvée positive dans la plupart des maladies fébriles, chaque fois que l'urine est fortement pigmentée, positive, notamment dans de nombreux cas de paludisme (une quarantaine environ), contrairement au dire de l'auteur, et dans les cas d'ictère dont il ne parle pas.

EXTRACTION DE L'ACIDE PICRIQUE

OU DE SON DÉRIVÉ

Cette recherche peut se faire dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien, dans les fèces, les urines. L'élimination par les fèces n'a lieu que dans les premiers jours qui suivent l'ingestion, pendant la période de diarrhée qui en est la conséquence générale; tout ce qui échappe à ce que nous appellerons plutôt l'expulsion que l'élimination intestinale, s'élimine ensuite lentement par les urines où on en trouve encore plusieurs semaines après l'ingestion.

Nous ne nous occuperons ici que de la recherche dans les urines, recherche relativement facile et toujours sûre, malgré la complexité du milieu, si on a soin d'éliminer au préalable, par une défécation appropriée, les éléments qui peuvent, en certains cas, troubler la netteté des réactions.

Parmi ces réactions, la plus importante, celle qui consiste à teindre une floche de laine, destinée à servir de pièce à conviction, risque d'être faussée par la présence de la bile ou de l'urobiline. Nous avons obtenu,

avec une urine riche en pigments biliaires et exempte de dérivés picriques, une teinture de la laine en jaune verdâtre résistant au lavage ; cette teinte était différente du jaune serin de l'acide picrique, mais il n'en est pas moins vrai qu'elle pouvait prêter à confusion, tout au moins masquer la teinte picrique ou picramique.

D'autre part, avec une urine exempte de pigments biliaires et de dérivés picriques, mais très chargée en urobiline, nous avons obtenu une teinture de la laine absolument semblable à celle produite par l'acide picramique. La même urine déféquée n'a plus donné de coloration à la laine.

En conséquence, nous estimons qu'il est prudent d'éviter ces causes d'erreur par une défécation de l'urine au lieu de la traiter directement par les dissolvants, éther ou chloroforme. Pour la déféquer, on peut employer la solution d'acétate neutre de plomb à 30 pour 100 (réactif de Courtonne), ou bien le réactif de Denigès au sulfate mercurique ; nous donnerons la préférence à la solution de Courtonne, celle de Denigès ayant l'inconvénient de trop acidifier l'urine ; pour cette même raison, nous trouvons défectueux l'élimination ultérieure de l'excès de plomb par l'acide sulfurique ; le sulfate de soude est préférable pour cette opération.

En effet, nous avons vu que les acides forts oxydent l'acide picramique, oxydation qui est à éviter si on veut mettre en évidence, non pas l'acide picrique lui-même, mais le retrouver tel qu'il est éliminé, c'est-à-dire sous forme d'acide picramique.

Quelques auteurs se sont au contraire appliqués à

produire cette oxydation : Pecker fait bouillir l'urine avec du permanganate de potasse en présence d'acide sulfurique; Grélot, après défécation et épuisement de l'urine par l'éther en milieu acide, effectue l'oxydation du résidu éthéré par l'acide sulfurique à un tiers, l'acide picrique régénéré, est ensuite transformé en triaminophénol par l'acide chlorhydrique en présence d'étain.

Nous ne voyons pas l'utilité de toutes ces transformations, puisque les réactions de l'acide picramique sont aussi faciles et plus sensibles que celles de l'acide picrique, et que sa présence dans l'urine¹ est la meilleure preuve de l'ingestion de ce dernier.

La technique que nous préconisons est la suivante : 100 centimètres cubes d'urine, ou 200 centimètres cubes, si elle est peu colorée, sont déféqués par 1/10^e de solution de Courtonne (cette défécation entraînera bien la perte d'une partie des dérivés picriques, mais il en restera assez pour les mettre en évidence, on peut d'ailleurs s'en dispenser si on s'est assuré de l'absence de bile et d'urobiline); on filtre.

Le filtratum introduit dans une boule à décantation est acidifié par 2 à 3 pour 100 d'acide acétique ou mieux par III à IV gouttes d'acide phosphorique ou bien par 1 centimètre cube de solution d'acide tartrique à 50 pour 100, et épuisé trois fois par 20 centimètres cubes d'éther éthylique, l'émulsion est rompue par quelques gouttes d'alcool à 95 degrés. Les solutions éthérées réunies dans une capsule sont évaporées len-

¹ Sa réaction étant acide, bien entendu.

tement à l'air libre au contact d'une floche de 20 centimètres de laine blanche, celle-ci se teint en jaune safrané ou rouge acajou plus ou moins brun suivant la quantité d'acide picramique et cette teinture résiste au lavage savonneux.

Cette laine constituera une véritable pièce à conviction; jointe au rapport, elle fera la preuve du délit et pourra en cas de contestation servir de base à une contre-expertise. En effet, l'acide picramique dont elle est imprégnée pourra être mis en liberté, dissout dans un peu d'eau ammoniacale et caractérisé par ses réactions. On pourra aussi faire directement les réactions sur la laine, la faire virer au jaune par oxydation de l'acide picramique, puis traitée par 11 gouttes de solution de cyanure de potassium, elle donnera le rouge de l'isopurpurate.

Le résidu des solutions éthérées est repris par 4 à 5 centimètres cubes d'eau distillée; avec cette solution divisée en quatre parties égales on fera les réactions suivantes :

La première partie servira à faire la diazoreaction picramique.

La deuxième sera traitée par le réactif au sulfate ferreux. (Le Mithouard.)

La troisième sera traitée par le bleu de méthylène.

La dernière, par le réactif de Guillaumin au sulfate de cuivre ammoniacal pour la recherche de l'acide picrique *seul*.

D'une façon générale, alors que les trois premières

réactions sont nettement positives, la dernière demeure négative pour l'acide picrique, ce qui explique la presque unanimité des auteurs à reconnaître que l'élimination se fait surtout à l'état d'acide picramique; c'est réellement ce dernier corps que l'on isole des urines si on a bien soin d'éviter toute oxydation au cours de l'extraction.

ÉVALUATION QUANTITATIVE DE L'ÉLIMINATION

L'évaluation quantitative des dérivés picriques éliminés n'offre pas grand intérêt, car la quantité éliminée par les urines n'est pas en relation directe avec la quantité ingérée. Elle peut, en effet, varier pour une même dose, suivant les individus et suivant le mode d'ingestion, c'est-à-dire selon qu'une même quantité aura été absorbée par petites doses répétées, ou en une seule fois.

Dans ce dernier cas, il se produit peu après l'ingestion (quatre à six heures environ), une brusque décharge, les urines sont rares, très colorées, contiennent à la fois des picrates et des picramates, il y a en même temps de la diarrhée et une notable partie de l'acide picrique peut être éliminé par les fèces.

Il peut être intéressant néanmoins, pour une urine déterminée, d'évaluer cette élimination; on y arrive approximativement de diverses façons :

1° En comparant la teinte de la laine à une échelle de laines teintes dans les mêmes conditions avec de

l'urine normale additionnée de poids connus d'acide picramique.

2° En comparant l'intensité de l'anneau obtenu avec le réactif de Le Mithouard à celle de l'anneau formé dans les mêmes conditions avec des solutions titrées d'acide picrique ou d'acide picramique, ou mieux, en diluant l'urine jusqu'à la limite de formation d'un anneau rosé (limite qui s'obtient avec une solution à 1 milligramme par litre), et en multipliant par le coefficient de dilution.

3° On peut encore évaluer séparément la quantité d'acide picrique et celle d'acide picramique, en tenant compte, d'une part, de la limite de formation de l'anneau rosé de diaminonitrophénol, et d'autre part, de la limite de diazoréaction picramique : (on sait que les limites de sensibilité généralement adoptées sont 1 milligramme par litre pour la perceptibilité de l'anneau et 0 mgr. 05 par litre pour la diazoréaction.) On diluera donc l'urine jusqu'à formation d'un anneau rosé juste perceptible, soit n le coefficient de dilution. On la diluera ensuite jusqu'à production d'une diazoréaction limite, soit n' le coefficient de cette dernière dilution. Si on désigne par P le poids de l'acide picrique et par p le poids de l'acide picramique, on aura :

$$\begin{aligned} n \times 1 \text{ milligramme} &= (P + p) \\ n' \times 0 \text{ milligr. } 05 &= p, \end{aligned}$$

et la différence entre ces deux résultats représentera l'acide picrique.

Le premier de ces procédés, basé sur la teinture de

la laine, a l'avantage de laisser entre les mains de l'expert une preuve constamment comparable à l'échelle adoptée. Mais, s'il est admis d'une façon générale que l'élimination se fait surtout à l'état d'acide picramique, il n'en est pas moins vrai qu'il s'y trouve quelquefois, tout au début de l'élimination, mêlé à un peu d'acide picrique ; or, ce mélange des deux acides donne à la laine une teinte aurore plus ou moins orangé ; il n'est donc pas tout à fait exact de comparer cette teinte à celle obtenue avec une solution d'acide picramique pur.

Les deux autres procédés seraient plus exacts en ce sens que l'anneau rosé de diaminonitrophénol représente la somme picro-picramique, cet anneau se produisant aussi bien avec l'un ou l'autre des deux acides qu'avec les deux ensemble, mais c'est là une réaction fugace ; il est indispensable, pour que les résultats soient comparables, de bien observer la formation et la couleur de l'anneau dans un temps déterminé. De plus, au bout de quelques minutes le mélange, des liquides s'opère peu à peu et l'anneau disparaît.

Pour toutes ces raisons, nous donnons la préférence à un quatrième procédé, le nôtre, basé sur la réaction au bleu de méthylène. Ce procédé offre à la fois l'avantage de donner la somme picro-picramique et celui de pouvoir conserver et comparer à tout instant la teinte obtenue avec l'urine à une gamme de teintes obtenues dans les mêmes conditions avec des solutions d'acides picrique ou picramique de titre connu.

A cet effet, nous avons préparé une série de 10 ampoules, contenant chacune : 2 centimètres cubes d'urine normale additionnée respectivement de 2 milli-

grammes à 2 centigrammes par litre d'acide picrique, 1 goutte de solution de bleu de méthylène à 0, 50 pour 100 et 1 centimètre cube de chloroforme.

Nous avons ainsi toute une gamme de teintes vertes du chloroforme pouvant être comparée à tout moment et pendant longtemps à la teinte obtenue avec l'urine à examiner. On peut donc voir d'emblée la quantité approximative de dérivés picriques éliminés. Mais, pour une évaluation plus exacte, il est préférable de diluer l'urine jusqu'à production de la teinte verte limite de sensibilité, laquelle est obtenue avec une solution à 2 milligrammes par litre, et on multipliera ce chiffre par le coefficient de dilution.

DURÉE DE L'ÉLIMINATION

La durée de l'élimination varie suivant la quantité d'acide picrique ingérée, la résistance individuelle et le mode d'ingestion.

D'une façon générale, elle est beaucoup plus longue que ne l'ont dit la plupart des auteurs.

Dans leur étude sur la sensibilité des diverses réactions, MM. Murat et Durand trouvent que :

Pour une dose de 0 gr. 20, l'élimination dure environ quatre jours ;

Pour une dose de 0 gr. 50, l'élimination dure environ six jours ;

Pour une dose de 1 gramme, l'élimination dure environ dix jours,

et ils arrivent à cette conclusion que la recherche doit être faite « même après huit jours ».

Nous avons la conviction que ces limites sont bien au-dessous de la réalité et que la recherche peut-être faite avec succès, même après vingt jours.

M. Barral cite l'observation suivante pour laquelle s'est prêté un de nos amis : « M. K... a absorbé

0 gr. 20 d'acide picrique, au bout de deux heures et demie son urine commençait à contenir des traces de produit de réduction plus avancés que l'acide picramique. Sept heures après, des traces d'acide picramique ont apparu augmentant peu à peu. Le lendemain, vingt-huit heures après l'ingestion, les sclérotiques se sont teintées très légèrement en jaune, en même temps, l'urine avait pris une couleur rouge grenadine peu intense. Ce léger ictère, qui aurait pu passer inaperçu, a duré seulement sept à huit heures. Le lendemain, l'urine avait repris sa couleur jaune normale légèrement plus foncée. La durée de l'élimination de l'acide picramique a été de dix jours, puis pendant quatre jours, la présence de dérivés de réduction plus avancée a été constatée dans l'urine. »

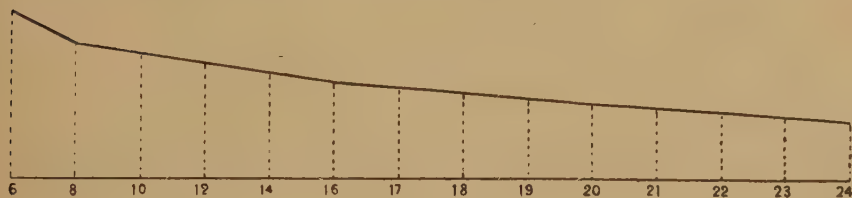
La durée d'élimination dans cette observation, avec la dose qui paraît être la plus faible nécessaire pour produire un léger ictère, est donc déjà bien supérieure à celle indiquée par Murat et Durand. Dans le premier cas que nous avons dépisté et que nous avons pu suivre pendant trois semaines, à partir du jour même ou du lendemain de l'ingestion, il nous a été possible de distinguer deux phases bien nettes dans l'élimination :

1° Hypercoloration des urines du rouge acajou au rouge grenadine, période de brusque décharge qui a duré six jours ;

2° Décoloration progressive des urines allant du rouge brique rosé au jaune normal, période d'élimination lente qui a été observée pendant une quinzaine de jours.

Mais on peut dire que la durée de cette deuxième période s'étend bien au delà jusqu'au trentième jour, et même davantage. En effet, dans ce cas de simulation (caporal B..., du ^e colonial) les ingestions dataient des 2 et 3 septembre; deux jours après, l'urine était soumise à notre analyse et le lendemain la preuve de la simulation étant faite, il est certain que le malade informé n'a plus pris d'acide picrique. Nous avons fait avec son urine de chaque jour toute une série de teintures de la laine, la teinte obtenue était d'un beau rouge picramique jusqu'au 10 septembre. Du 10 au 16 septembre, la teinte était rouge brique safranée; du 16 au 21, la teinte orangé-jaune, ne décroît pas sensiblement; du 21 au 24 cette teinte décroît et devient presque jaune.

Il ne nous est malheureusement pas possible de reproduire ici cette gamme de teintes, nous la présentons à notre jury et la représentons approximativement par la courbe ci-dessous :



Cette courbe montre la faible décroissance de l'élimination en dix jours, du 16 au 24 septembre et si l'on admet qu'elle se continue avec la même diminution, on est amené à conclure qu'il faudra bien encore de dix à vingt jours pour arriver à zéro, ce qui porte

la durée d'élimination entre trente et quarante jours. Pour le deuxième cas, que nous avons connu vers la fin seulement, il ne nous a pas été possible de suivre aussi bien l'élimination. La dernière ingestion datait du 24 octobre, et le 10 novembre, soit vingt-quatre jours après, l'urine contenait encore de notables quantités de dérivés picriques qui pouvaient être mis en évidence en opérant directement sur l'urine par la réaction de Le Mithouard et celle au bleu de méthylène, à plus forte raison par la diazoréaction.

L'urine était cependant de couleur normale et ne pouvait attirer l'attention.

Enfin, grâce à la perspicacité et à l'obligeance de notre médecin-chef, M. le médecin-major Lépine, il nous a été donné de connaître un troisième cas :

« Soldat C..., sujet italien, permissionnaire du front. Ce soldat avait fait présenter plusieurs certificats médicaux spécifiant un grand nombre de cas d'incapacité, tous à symptomatologies des plus vagues. Au cours de l'examen minutieux auquel il fut soumis, M. Lépine constata un peu d'ictère des conjonctives et comme, au nombre des maladies invoquées figurait la lithiase biliaire, l'idée lui vint de vérifier la nature de cet ictère particulièrement opportun. Son urine fut soumise à notre analyse et en quelques minutes, par un simple examen direct tel que nous l'avons indiqué, nous mettions en évidence la présence des dérivés picriques. L'analyse faite quelques jours après au laboratoire d'expertises de l'Hôpital militaire Desgenettes confirmait notre manière de voir. »

Dans ce cas encore, l'ingestion remontait à plusieurs semaines, l'urine paraissait normale. Ces exemples suffisent, semble-t-il, à démontrer la nécessité de rechercher les dérivés picriques dans tout ictère, si léger soit-il, alors même que l'urine n'offre rien d'anormal *de visu*.

OBSERVATIONS TOXICOLOGIQUES

Les expériences de Murat et Durand ont démontré que l'acide picrique est peu toxique, à la suite d'une ingestion de 1 gramme, ils ont constaté une température de 37°4 après vingt-quatre heures, puis 37 degrés les jours suivants, pas de réaction fonctionnelle spéciale intestinale, gastrique ou hépatique.

D'après Pecker, lorsque l'acide picrique est toléré par la voie gastrique et que l'on ne constate pas sa présence dans les fèces, il détermine chez le chien fox une intoxication mortelle en vingt quatre ou trente-six heures pour une dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 18 par kilogramme d'animal. Si l'on fait état de ces données, la dose mortelle pour un homme de 60 kilogrammes serait de 9 à 11 grammes.

Selon M. Barral, la dose toxique serait beaucoup plus élevée : « Chez un chien labri de 15 kilogrammes, 5 grammes d'acide picrique n'ont pas déterminé la mort. Mais, dans une seconde expérience faite à deux jour d'intervalle, le chien est mort au bout de dix heures après avoir absorbé 6 grammes d'acide picrique. »

« Chez les ouvriers exposés aux poussières et aux vapeurs d'acide picrique, on ne trouve ordinairement ni acide picrique, ni acide picramique dans l'urine, mais seulement des dérivés de réduction plus avancés que l'aminodinitrophénol. Cependant, au cours d'une maladie, ou même d'une indisposition, on voit généralement apparaître des traces d'acide picramique. »

Dans ses recherches expérimentales et dans plusieurs expertises médico-légales, le même auteur a constaté que, chez l'homme et chez le chien, le foie est le principal organe dans lequel s'opère la réduction de l'acide picrique.

Le dinitrophénol est réduit de même en aminonitrophénol et en diaminophénol.

Les rares cas de mort survenus chez les ouvriers employés à la fabrication du trinitrophénol s'observent surtout chez les alcooliques, chez les sujets atteints de maladie du foie, des reins, du cœur. La mort survient généralement par œdème aigu du poumon, pour des doses faibles, bien inférieures à la dose toxique.

Personnellement, nous avons examiné l'urine de nombreux ouvriers travaillant aux poudres, une seule fois nous avons trouvé de l'acide picramique chez l'un d'eux employé depuis vingt-deux mois dans divers services de pyrotechnie. Il était entré à l'hôpital avec le diagnostic : bronchite chronique et subictère. Au bout de dix jours, les réactions les plus sensibles des dérivés picriques étaient devenues négatives.

Il est démontré aujourd'hui que les rares cas d'intoxication survenus dans les poudreries sont le plus

souvent imputables au dinitrophénol, lequel est beaucoup plus toxique que le trinitrophénol; « la dose toxique pour toutes les espèces animales sur lesquelles il a été expérimenté : cheval, chien, lapin, pigeon, tortue, grenouille, est du même ordre de grandeur, elle est voisine de 0 gr. 01 par kilogramme d'animal ». (Guerbet.)

Grâce à une surveillance rigoureuse dans les usines, à un service d'examen fréquent des urines des travailleurs, les cas d'intoxication ont été réduits au minimum.

Il y est procédé régulièrement tous les cinq jours à la recherche :

Du dinitrophénol 1-2-4;

De son dérivé : l'amino 2-nitro 4-phénol;

Et de son isomère : l'amino 4-nitro 2-phénol;

De l'acide picrique et de l'acide picramique.

La recherche du dinitrophénol est faite par la réaction de Meyer après réduction; la technique (extraite de la brochure Guerbet) est la suivante :

« On prélève 10 centimètres cubes de la liqueur à analyser, neutralisée; on les met dans un tube à essai avec une pincée de poudre de zinc; on ajoute 2 centimètres cubes d'acide sulfurique à 20 pour 100 (en volume); on munit le tube d'un bouchon de caoutchouc dans lequel passe un tube de verre effilé; on agite de temps en temps. Après quinze minutes, on filtre de façon à avoir un liquide bien limpide. On ajoute au filtrat III gouttes d'une solution de bichromate de potasse à 1/1.000^e. On agite pendant une minute; si la coloration (rouge ou bleu) n'apparaît pas, on ajoute

encore II gouttes de la solution oxydante; si, après agitation, la liqueur reste incolore, on peut encore ajouter goutte à goutte la solution de bichromate. S'il n'apparaît aucune des colorations recherchées et que la liqueur soit jaunie par le bichromate, il est inutile d'aller plus loin : le diaminophénol ou le triaminophénol sont absents ou en proportion telle qu'il est impossible de les déceler.

« Dans de telles conditions, si la liqueur primitive renfermait du dinitrophénol ou ses dérivés monoaminés, on observe une teinte *rose* ou *rouge*; si elle renfermait de l'acide picrique ou de l'acide picramique, on observe une teinte *bleue*.

« La sensibilité de la réaction est de l'ordre de $1/200.000^e$ pour le dinitrophénol et du $1/50.000^e$ pour l'acide picrique. »

(La réaction de Meyer après réduction peut être utilisée pour rechercher le dinitrophénol en présence de l'acide picrique, si la proportion de ce dernier corps est inférieure à trois fois celle du dinitrophénol; dans de telles conditions, seule la couleur rouge attribuable au diaminophénol est perceptible.)

La recherche des dérivés monoaminés du dinitrophénol et du trinitrophénol est plus spécialement faite par la diazoréaction :

a) L'amino 2, nitro 4-phénol et l'acide picramique donnent des azoïques dont les teintes, en solution étherée, sont très voisines et pratiquement impossibles à différencier. Ces teintes varient en fonction de la

quantité d'azoïque en réaction, du *rouge vineux* au *violet permanganate*.

b) L'amino 4-nitro 2-phénol donne un azoïque dont la teinte en solution étherée est *jaune* plus ou moins *orangé*.

On identifie ensuite les azo β naphtols en solution étherée.

« Pour différencier les azo β naphtols correspondants à l'amino 2-nitro 4-phénol et à l'acide picramique, on utilise l'action de l'acide acétique et celle de l'acétate de zinc qui font virer la teinte des solutions étherées de l'azoïque correspondant à l'amino 2-nitro 4-phénol et qui ne modifient pas celle de la solution de l'azoïque correspondant à l'acide picramique ».

NOTA. — Les réactions précédentes ne sont pas faites directement sur l'urine, mais sur une liqueur d'extraction globale des phénols nitrés (dinitro et trinitro) et de leurs dérivés monoaminés. Cette liqueur est obtenue en épuisant 100 centimètres cubes d'urine légèrement acidifiée (1 centimètre cube d'acide acétique à 50 pour 100) par six traitements successifs avec 25 centimètres cubes d'éther purifié (*exempt de peroxydes*). Les liqueurs étherées bien séparées sont lavées avec 10 centimètres cubes d'eau distillée, puis épuisées par des fractions de 10 centimètres cubes d'eau ammoniacale à 5 pour 100, à trois reprises différentes. Ces solutions ammoniacales réunies sont acidifiées très légèrement avec de l'acide sulfurique dilué et placées quelques instants au bain-marie bouillant pour chasser l'éther qu'elles ont dissous. La

liqueur est prête pour la séparation et la recherche des phénols nitrés et de leurs dérivés (voir la Technique dans la brochure Guerbet).

Au laboratoire d'expertises de l'Hôpital militaire Desgenettes, nous avons participé à une très intéressante expertise toxicologique faite à la suite de l'autopsie du cadavre de M... Ben S..., décédé subitement pendant son repas à l'atelier de chargement de V.

Dans son rapport d'autopsie, M. le médecin-major Minet mentionne entre autres les observations suivantes :

Le cadavre tout entier, notamment au niveau des parties découvertes est coloré en jaune d'or, aux mains la teinte est tellement accentuée qu'elle est presque marron.

Les deux poumons sont le siège d'un œdème très accentué. Du liquide rosé et de l'écume s'écoulent en abondance à la coupe. De plus, il existe à la base gauche un noyau tuberculeux bien limité du volume d'une noix.

Le *Poumon* gauche pèse 950 gr., le droit 750 gr.

Cœur contenant du sang liquide de teinte un peu « gelée de groseille ».

Foie congestionné pesant 1.700 grammes.

Rate volumineuse et congestionnée pesant 550 grammes.

Reins très congestionnés sans lésion macroscopique de néphrite, le droit pèse 170 grammes, le gauche 150 grammes.

Vessie vide.

Et il conclut :

« M... Ben S... a succombé à un processus congestif généralisé ayant été au niveau de l'appareil respiratoire jusqu'à l'œdème pulmonaire aigu. L'origine de ce processus n'étant pas évidente j'ai demandé à M. le médecin-major de première classe Barral de pratiquer l'analyse chimique du sang et des viscères. »

De suite après l'autopsie, le sang et les organes coupés en petits fragments, ont été mis séparément dans environ trois fois leur volume d'alcool à 95 degrés avec 2 centimètres cubes de solution d'acide tartrique à 50 pour 100.

Après huit jours de macération l'alcool a été séparé, filtré et distillé. Le résidu a été évaporé au bain-marie à un faible volume, filtré, puis précipité par quatre volumes d'alcool à 95 degrés ; cette opération a été répétée trois fois.

Dans le dernier résidu, on a recherché sur quelques gouttes au moyen des réactions très sensibles les composés oxygénés de l'azote. Résultat négatif.

Le reste des liqueurs, acidulé par quelques gouttes d'acide phosphorique a été épuisé à plusieurs reprises par l'éther.

Les solutions éthérées ont été abandonnées à l'évaporation à l'air libre avec une floche de laine blanche.

Sur le résidu repris par 5 à 6 centimètres cubes d'eau distillée, il a été fait la recherche des phénols nitrés (trinitro, dinitrophénol) et de leurs dérivés au moyen des réactions suivantes :

1° Réaction de Le Mithouard pour l'acide picrique et l'acide picramique ;

2° *Bleu de méthylène et chloroforme* pour l'acide picrique et l'acide picramique ;

3° Cyanure de potassium pour l'acide picrique ;

4° Diazoréaction pour l'acide picramique ;

5° Réaction de A. Meyer après réduction pour le dinitrophénol.

Les résultats pour les divers organes ont été les suivants :

a) *Sang*, laine très légèrement jaune.

Réactions 1, 2, 4, très légèrement positives.

Réactions 3 et 5, négatives.

b) *Poumons* laine nettement teinte en jaune serin.

Réactions 1, 2, 3, 4, positives.

Réactions 5, douteuse.

c) *Foie*, laine crème roussâtre.

Réaction 1, 2, 3, 4, 5, négatives.

d) *Reins*, laine crème pâle.

Réactions 1, 2, 3, 4, 5, négatives.

En résumé : le *sang*, le *poumon*, le *foie* et les *reins* ne contiennent pas de composés oxygénés de l'azote, pas de dinitrophénol.

Le sang contient des traces très faibles d'acide picrique et extrêmement faibles d'acide picramique.

Le poumon contient une petite quantité d'acide picrique et des traces d'acide picramique.

Le foie et les reins ne contiennent, ni acide picrique, ni acide picramique.

La petite quantité d'acide picrique absorbée par le poumon, alors que le sang n'en contient que des traces, le foie et les reins pas du tout, est insuffisante pour expliquer une intoxication générale. Mais, cette absorption par le poumon a pu contribuer à déterminer l'œdème de cet organe.

CONCLUSIONS

I. — Le diagnostic différentiel entre l'ictère vrai et l'ictère provoqué par l'acide picrique ne peut être fait avec certitude sans le secours du laboratoire.

II. — La couleur rouge grenadine des urines picramiques ne peut constituer une présomption sérieuse de simulation que dans les premiers jours de l'élimination, cette teinte s'atténuant peu à peu pour disparaître, suivant la dose ingérée, du sixième au quinzième jour.

III. — L'absence de pigments biliaires dans l'urine des simulateurs constitue la règle générale ; mais, leur présence possible ne doit pas faire écarter l'hypothèse de simulation, et cette présence ne saurait être une cause d'erreur.

IV. — Un examen chimique rapide des urines, fait même plusieurs semaines après l'ingestion, alors que leur couleur est normale, donne encore de précieuses indications. Une recherche plus minutieuse des dérivés picriques permet de faire la preuve la plus absolue du délit.

V. — Cette recherche doit être faite dans tous les cas d'ictère.

VI. — Parmi les réactions de l'acide picrique et de son dérivé, celle au *bleu de méthylène*, faite comme nous l'avons indiquée, réunit les qualités de simplicité, de rapidité et de grande sensibilité ($1/500.000^e$). Elle a de plus l'avantage de pouvoir être conservée très longtemps, constituant ainsi une sorte de pièce à conviction qui peut être comparée à tout moment à une échelle déterminée.

Cette réaction donne en même temps une indication appréciable dans la recherche de la bile et de l'urobiline.

Elle constitue un excellent procédé d'examen rapide.

VII. — L'élimination de l'acide picrique se fait, au début, en majeure partie à l'état d'acide picramique, et, vers la fin, exclusivement sous cette forme ou à l'état de produits de réduction plus avancée, jusqu'au terme triaminophénol.

Cette élimination dure au moins de trente à quarante jours pour un ictère bien prononcé.

VIII. — Chez les ouvriers *sains* des poudreries, la présence d'acide picramique dans les urines est extrêmement rare; quand elle y est par hasard constatée, elle n'est que passagère et pour un temps très court.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

MOREL.

Vu :

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 juillet 1918.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- A. SWOBODA, *Annales de Chimie analytique*, octobre 1896.
- RUPEAU, *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*,
p. 48, 1897.
- FREBAULT et ALOY, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1904.
- E. ISNARD, *Annales de Chimie analytique*, p. 100, 1914.
- GARNIER, VANNIER et ROUSSILLE, *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, avril 1914.
- Et. BARRAL, *Société de Biologie*, 26 juillet 1915.
- *Annales des Falsifications*, juin-juillet 1916.
- LÉVY, *Presse médicale*, 29 juillet 1915.
- M^{lle} WAHL, *Presse médicale*, 5 août 1915.
- GUILLAUMIN, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} septembre 1915.
- RODILLON, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 septembre 1915.
- GRÉLOT, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} octobre 1915.
- POGNAN et SAUTON, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, XII,
p. 350, 1915.
- VILLEDIEU et MANGEAU, *Journal de Pharmacie et de Chimie*,
XII, p. 366, 1915.
- LE MITHOUARD, *Paris médical*, n° 17, 1915.
- LASAUSSÉ, *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, t. XXII,
1915.
- *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, t. XXIII, 1916.
- MURAT et DURAND, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} janvier 1916.
- J. CASTETS, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 janvier 1916.
- KHON-ABREST, *Annales des Falsifications*, février-mars 1916.

GRIMBERT, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 mars 1916.

J. BAUR et LE MITHOUARD, *Union pharmaceutique*, avril 1916.

PECKER, *Archives de Médecine et Pharmacie militaires*, mai 1916.

BARTHE et FRÉDOUX, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 juin 1916.

CASTAIGNE et DESMOULIÈRES, *la Médecine pratique*, décembre 1916.

G. MOURIQUAND, Communication à la Société médico-chirurgicale militaire, 20 février 1917.

GUERBET, Expertise chimique dans les cas d'intoxication par le dinitrophénol, mars 1918.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	7
Introduction.	9
Acide picrique	12
Etude de l'acide picramique.	14
Réactions différentielles des deux acides et réactions communes	17
Action de l'action de l'acide picrique sur l'organisme . . .	20
Caractères des urines picramiques.	25
Examen direct et rapide des urines suspectes	31
Extraction de l'acide picrique ou de son dérivé	38
Evaluation quantitative de l'élimination	43
Durée de l'élimination	47
Observations toxicologiques.	52
Conclusions	61
Bibliographie	65

